

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
 United States Patent and Trademark  
 Office  
 Box PCT  
 Washington, D.C.20231  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 27 March 2000 (27.03.00)	
<b>International application No.</b> PCT/JP99/04809	<b>Applicant's or agent's file reference</b> 661485
<b>International filing date</b> (day/month/year) 06 September 1999 (06.09.99)	<b>Priority date</b> (day/month/year) 10 September 1998 (10.09.98)
<b>Applicant</b> SANO, Akihiko et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

21 February 2000 (21.02.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
 34, chemin des Colombettes  
 1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Antonia Muller

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04809

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K9/26, A61K47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K9/26, A61K47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 7-330581, A (Mitsui Toatsu Chemicals Inc.), 19 December, 1995 (19.12.95) (Family: none)	1, 3, 5-7, 11
Y		2
A		4, 8-10
Y	JP, 63-239212, A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED), 05 October, 1988 (05.10.88), Figs. 1 to 3 & EP, 230654, A & US, 5011692, A	2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
02 December, 1999 (02.12.99)Date of mailing of the international search report  
14 December, 1999 (14.12.99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 661485	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/04809	International filing date (day/month/year) 06 September 1999 (06.09.99)	Priority date (day/month/year) 10 September 1998 (10.09.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/26, 47/30		
Applicant SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21 February 2000 (21.02.00)	Date of completion of this report 17 August 2000 (17.08.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/04809

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.





## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/04809

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	2,4,6-11	YES
	Claims	1,3,5	NO
Inventive step (IS)	Claims	4,8-10	YES
	Claims	1-3,5,6	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-11	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

Document 1: JP, 7-330581, A (Mitsui Toatsu Chemicals, Inc.)

Document 2: JP, 63-239212, A (Sumitomo Pharmaceuticals Company Limited)

**Remarks concerning claims 1, 3, 5:**

Document 1 discloses a sustained release preparation in which cyclosporine A, which is solid at the body temperature of an animal or human, and a nonionic surfactant are dispersed in a fatty polyester that can be absorbed by living organisms.

**Remarks concerning claim 6:**

It is considered that a person skilled in the art could select polyethylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene glycol or a sucrose fatty acid ester from the nonionic surfactants of document 1.

**Remarks concerning claim 2:**

In the technical field of sustained release preparations, the idea of covering part of a preparation with a macromolecular substance that is either insoluble or else dissolves only with difficulty in water is publicly known (see document 2, Figs. 1-3). It is thus considered that it would be easy for a person skilled in the art to cover the preparation disclosed in document 1 with the macromolecular substance of document 2 with the aim of further improving the sustained release properties for the drug in the preparation.



EP



PCT

## 国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)

PCT 18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 661485	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/04809	国際出願日 (日.月.年) 06.09.99	優先日 (日.月.年) 10.09.98
出願人(氏名又は名称) 住友製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/26, A61K47/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>6</sup> A61K9/26, A61K47/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 7-330581, A (三井東圧化学株式会社) 19. 12月. 1995 (19. 12. 95) (ファミリーなし)	1, 3, 5-7 11
Y		2
A		4, 8-10
Y	JP, 63-239212, A (住友製薬株式会社) 5. 10月. 1988 (05. 10. 88) 第1図-3図 & EP, 230654, A & US, 5011692, A	2

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02. 12. 99

国際調査報告の発送日

14.12.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

4P

9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3491



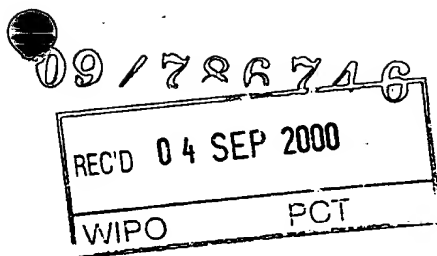


165

## 特 許 協 力 条 約

PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 661485	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P99/04809	国際出願日 (日.月.年) 06.09.99	優先日 (日.月.年) 10.09.98
国際特許分類(IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A61K9/26, A61K47/30		
出願人(氏名又は名称) 住友製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で                      ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 21.02.00	国際予備審査報告を作成した日 17.08.00	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員)  横尾 俊一 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4 P 9840

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)





## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- |                                     |         |        |                      |
|-------------------------------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書        | 第 _____ | ページ、   | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
|                                     |         |        |                      |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲      | 第 _____ | 項、     | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
|                                     |         |        |                      |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面         | 第 _____ | ページ/図、 | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |
|                                     |         |        |                      |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 出願時に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、   | _____ 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)

請求の範囲	2, 4, 6-11	有
請求の範囲	1, 3, 5	無

進歩性(IS)

請求の範囲	4, 8-10	有
請求の範囲	1-3, 5, 6	無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲	1-11	有
請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

刊行物1: JP, 7-330581, A (三井東圧化学株式会社)

刊行物2: JP, 63-239212, A (住友製薬株式会社)

請求項1, 3, 5について

備考:

刊行物1には、生体吸収性脂肪族ポリエステルに動物またはヒトの体温において固体であるサイクロスポリンAおよび非イオン性界面活性剤が分散した除放性製剤が記載されている。

請求項6について

備考:

刊行物1の非イオン性界面活性剤から、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールまたはショ糖脂肪酸エステルを選択することは当業者が必要に応じて適宜行うことにすぎない。

請求項2について

備考:

徐放性製剤という技術分野において、非水溶性ないしは水難溶性の高分子物質で製剤の一部を覆うことは公知であり(刊行物2、第1-3図参照)、刊行物1に記載された製剤のさらなる薬物の持続放出性を向上させるがために刊行物2の高分子物質で被覆して用いることは、当業者にとっては容易である。



M.H

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>A61K 9/26, 47/30</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO00/15199</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 2000年3月23日 (23.03.00)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP99/04809  <b>(22) 国際出願日</b> 1999年9月6日 (06.09.99)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平10/256170      1998年9月10日 (10.09.98)      JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 住友製薬株式会社(SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED)[JP/JP] 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 佐野明彦(SANO, Akihiko)[JP/JP] 〒560-0011 大阪府豊中市上野西1丁目7-22 Osaka, (JP) 前田弘雄(MAEDA, Hiroo)[JP/JP] 〒599-8246 大阪府堺市田園545 Osaka, (JP) 梶原匡子(KAJIHARA, Masako)[JP/JP] 〒664-0881 兵庫県伊丹市昆陽字佐藤前22-1 昆陽コーポA-402 Hyogo, (JP) 谷 俊輔(TANI, Syunsuke)[JP/JP] 〒590-0111 大阪府堺市三原台4丁目4-10 Osaka, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)  <b>(81) 指定国</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54) Title:    LONG TIME DRUG-SUSTAINED RELEASE PREPARATION</b>  <b>(54) 発明の名称    長期薬物徐放性製剤</b>  <b>(57) Abstract</b> A sustained release preparation of a fat-soluble drug comprising a drug dispersion wherein the fat-soluble drug and a water-soluble substance are dispersed, in a solid state at the bodily temperature of the animal or human being to which the preparation is to be administered, in a water-impermeable and biocompatible material.		

(57)要約

本発明は、水不透過性の生体適合性素材に脂溶性薬物および水溶性物質が投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態で分散した薬物分散体からなる、脂溶性薬物の徐放性製剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
HA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB パルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BV ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CR コスタ・リカ  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェッコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク

DM ドミニカ  
EE エストニア  
FI スウェーデン  
FR フランス  
GA ガボン  
GB 英国  
GD グレナダ  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサウ  
GR ギリシャ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
ID インドネシア  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 北朝鮮  
KR 韓国

KZ カザフスタン  
LC セントルシア  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MA モロッコ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア  
共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノールウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア

RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シエラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TG チャード  
TJ トーゴ  
TZ タンザニア  
TM トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴイエトナム  
YU ユーゴスラビア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ

## 明細書

## 長期薬物徐放性製剤

## 技術分野

本発明は、ヒト用および動物用の医薬の薬効持続化を目的とした徐放性製剤に関する。

## 背景技術

疎水性高分子物質を製剤担体として、脂溶性薬物を徐放化する検討が行われている。脂溶性薬物が疎水性高分子から放出される原理は拡散に基づいている。即ち、製剤を生体内に埋め込むと、脂溶性薬物は製剤表面から周囲の組織へ拡散によって移動し放出される。製剤表面付近の脂溶性薬物濃度が減少すると、脂溶性薬物は疎水性高分子中に溶解した状態で高濃度領域から低濃度領域に移動するのである。移動速度はフィック（Fick）の第一則で表されるように、該薬物の濃度勾配と拡散係数によって決定される。従って脂溶性薬物放出速度に影響する因子として、製剤中の脂溶性薬物濃度、担体への脂溶性薬物の溶解速度、および脂溶性薬物と担体の組み合わせで決定される拡散係数が挙げられる。

上記の原理に基づき、脂溶性薬物の放出を制御する方法として主に次の二つがある。一つは高分子膜を用いて脂溶性薬物含有層を被覆する方法（カプセル法）であり、もう一つは高分子層中に脂溶性薬物を分散させる方法（マトリックス法）である。

カプセルの例としてはノルプラント（登録商標、例えば米国特許第3, 279, 996号明細書に記載）が挙げられる。ノルプラント（同上）は円柱状のシリコーン製容器の中にレボノルゲストレルの粉末が封入された製剤であり、5年間にわたって生体内で薬効を維持することが可能である。カプセルの場合、高分子膜中での脂溶性薬物の拡散が律速となるように製剤設計するので、カプセル内部の脂溶性薬物濃度が高分子膜への脂溶性薬物溶解度より高い期間は一定速度で薬物放出が続く。しかし、コントラセプション第27巻第5号第483-495頁、1983年（Contraception, 27(5), 483-495, 1983）で示されるように薬物放出速度は一定ではなく経時的に漸減する挙動を示す。該論文中には、埋め込み期間中にカプセル内部に体液が浸潤すると述べられており、カプセル内部の脂溶性薬

物濃度が経時的に減少するため薬物放出速度が一定化しなかったと考えられる。カプセルの他の例として、フィラーを含まないシリコーンにレボノルゲストレルを50% (w/w) の割合で含有したものを、シリコーン製容器中に充填したものがあ

5      カ。フィラーとは、物理的強度を増す目的でシリコーンに添加されるシリカ（無水けい酸）などの微粒子のことであり、フィラー含量が脂溶性薬物放出速度に影響を及ぼすことが知られている。この製剤はほぼゼロ次の放出挙動を示しているが、該論文で述べられているように、次のような条件を満たす場合に限ってゼロ次放出を達成することができる。即ち、脂溶性薬物が分散する担体中に溶解および拡散する速度が非常に早く、容器の壁を拡散する速度が律速とな

10      って製剤表面の脂溶性薬物濃度が常に一定になることが必要である。脂溶性薬物が担体および容器素材に溶解もしくは拡散する速度は脂溶性薬物と担体および容器素材の物性によって決まるので、脂溶性薬物毎に適した物質の組み合わせを模索する必要があった。

一方、マトリックスの例としてはエストラジオールがシリコーン中に分散したコンブドーズ（登録商標）が挙げられる（特公開昭55-45694号公報）。マトリックスの場合、製剤表面から脂溶性薬物が放出し、表面付近の脂溶性薬物濃度が低下するのに伴い中心部の高濃度領域から脂溶性薬物が拡散して放出が継続する。担体高分子中の脂溶性薬物の濃度は経時的に減少するので、通常経時的に放出速度が低下する一次的な挙動を示す（コントラセプション第27巻第5号

15      第483-495頁、1983年(Contraception, 27(5), 483-495, 1983)）。

20      一定速度での脂溶性薬物放出という課題の他に、疎水性高分子物質からの脂溶性薬物の放出速度を促進する目的で幾つかの研究がなされている。例えば、ポリエチレングリコール、グリセロールなどの疎水性高分子物質と相溶性の良い液状添加剤を使用して脂溶性薬物放出速度を制御する試みが研究されている（ドラッ

グ・デベロップメント・アンド・インダストリアル・ファーマシー第13巻第9-11号第1915-1932頁、1987年(Drug Development and Industrial Pharmacy, 13(9-11), 1915-1932(1987))、プロシーディングス・オブ・インターナショナル・シンポジウム・オン・コントロールド・リリース・オブ・バイオアクティブ・マテリアルズ第14巻第223-224頁、1987年

25



(Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 14, 223-224(1987))、およびアーカイブス・オブ・ファーマシューティカル・リサーチ第12巻第13号第191-195頁、1989年(Arch. Pharm. Res. 12(3), 191-195 (1989))。これは、疎水性高分子物質と添加剤を均一に混合した中に脂溶性薬物を混合しており、疎水性高分子中の脂溶性薬物の拡散性を向上させることによって薬物放出を促進することを狙ったものである。また塩化ナトリウムなどの固体の添加剤についても検討されているが(イル・ファーマコ第50巻第7、8号第549-554頁、1995年(IL PHARMACO, 50(7,8), 549-554(1995)))、この方法では顕著な放出促進効果は得られなかった。また、プロシーディングス・オブ・インターナショナル・シンポジウム・オン・コントロールド・リリース・オブ・バイオアクティブ・マテリアルズ第12巻第145-146頁、1985年(Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 12, 145-146(1985))には、ラクトースやソルビトールなどの固体添加剤とシリコーンを混合して作成した膜中の、脂溶性薬物の透過速度を調べているが、これらの物質の添加は脂溶性薬物の透過速度を低下させることが報告されている。さらに特開昭55-100315号公報には、シリコーンゴムに対して2~50重量%の放出促進性物質を溶解された形で含有していることを特徴とする、活性成分の持続放出のためのシリコーンゴムベースのデポ剤が開示され、具体的な放出促進性物質としては脂溶性でかつほとんど水に溶解しないアルコール、エステル、エーテルあるいはケトンが挙げられている。上記の方法はいずれも、脂溶性薬物放出速度を促進することができたとしても、薬物放出は製剤の全表面から進み、製剤担体での脂溶性薬物の拡散が律速となる典型的な一次放出挙動を示す。即ち、一定速度での放出はできなかった。

一方、特開平7-187994号公報には水溶性薬物を一定速度で持続的に放出する技術が開示されているが、該明細書中にも記載されているように、脂溶性薬物と水溶性薬物は薬物放出メカニズムが全く異なるため、薬物放出制御技術を相互に応用することは不可能である。

以上の様に、様々な脂溶性薬物に対して応用可能な、一定速度で脂溶性薬物を持続放出可能な技術はこれまでになかった。

### 発明が解決しようとする課題

一般に、脂溶性薬物の徐放性製剤における薬物放出は、水と接触する製剤表面における薬物の溶出と、それにより起こる製剤内部の薬物濃度低下に伴う製剤中の薬物の拡散に依存していると考えられる。脂溶性薬物は水に溶けにくいことから、製剤からの薬物放出は抑制され、薬物によっては十分な効果を発揮し得る量の薬物放出が達成できない。さらに薬物放出速度は製剤中の薬物の濃度に依存し、製剤中濃度減少に伴い単位時間あたりの薬物放出量は低下するため、初期における薬物放出が十分である場合でも、徐々に放出量は減少し、一定の薬物放出は保たれなくなる。また、製剤中に添加剤を加え、薬物放出を促す工夫を行っても、初期では放出量が多くなるものの、徐々に薬物放出量は減少し、長期にわたる一定量の薬物放出は達成されない。このような背景から脂溶性薬物の徐放性製剤において、薬物の放出を調整することが可能な製剤、さらに好ましくは初期の過度の放出を抑制し、かつ、長期にわたる一定量の放出が可能な製剤が望まれている。

### 課題を解決するための手段

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、ヒト用および動物用の医薬の徐放性製剤において、水に溶けにくいために製剤からの放出が抑制される脂溶性薬物の放出を促進し、またその放出速度を調整することが可能な脂溶性薬物の徐放性製剤を完成するに至った。さらにこの製剤に工夫を加えることにより薬物の初期の過剰な放出を抑制し、かつ、ほぼ一定量の脂溶性薬物を長期間にわたって持続放出し得る脂溶性薬物の徐放性製剤を完成するに至った。

即ち、本発明は、次のものに関する。

[1] 水不透過性の生体適合性素材に脂溶性薬物および水溶性物質が投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態で分散した薬物分散体からなる、脂溶性薬物の徐放性製剤。

[2] 薬物分散体と被覆層とからなる柱状製剤であり、

該薬物分散体は水不透過性の生体適合性素材に脂溶性薬物および水溶性物質が投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態で分散しており、

該被覆層は前記薬物分散体に用いるものと同種または異種の水不透過性の生体適合性素材からなり、

製剤の軸方向の両端または片端において前記薬物分散体が製剤表面に露出している、

[1] 記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

5 [3] 水不透過性の生体適合性素材が生体適合性高分子素材である [1] または [2] 記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

[4] 水不透過性の生体適合性素材がシリコンである [1] または [2] 記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

[5] 水溶性物質が両親媒性物質である [1] ~ [4] のいずれかに記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

10 [6] 水溶性物質がポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールまたはショ糖脂肪酸エステルである [1] ~ [4] のいずれかに記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

[7] 水溶性物質がラウリル硫酸ナトリウムまたはデスオキシコール酸ナトリウムである [1] ~ [4] のいずれかに記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

15 [8] 水溶性物質が糖類である [1] ~ [4] のいずれかに記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

[9] 水溶性物質がアミノ酸である [1] ~ [4] のいずれかに記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

20 [10] 水溶性物質が水溶性薬物である [1] ~ [4] のいずれかに記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

[11] 脂溶性薬物がイベルメクチン、セフトオフル、デキサメタゾンまたはエストラジオールである [1] ~ [10] のいずれかに記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

本発明の構成により、次の効果が得られる。

25 (1) 薬物分散体が水不透過性の生体適合性素材に脂溶性薬物および水溶性物質を固体の状態で分散した構成とすることにより、薬物分散体の表面から内部へと順次水溶性物質が水に溶解していくことで製剤内部へ順次水を浸潤させる。このようにして本発明の製剤は、脂溶性薬物と水との接触の程度を上記の方法で浸潤させることによって制御し、これにより水に溶けにくいために製剤からの放出が

抑制される脂溶性薬物の放出を促進し、またその放出速度を調整することを可能にするものである。

(2) 水溶性物質を選択することで、製剤内部への水の浸潤速度を調整することができ、このため脂溶性薬物の放出速度を制御することが可能となる。また、水溶性物質を選択することで、製剤中に浸入した水に溶解した水溶性物質による脂溶性薬物への溶解促進効果により脂溶性薬物の溶解速度を制御することも可能である。例えば水溶性物質として両親媒性物質を用いることで脂溶性物質の放出速度を促進させることもでき、また、用いる量を調整することで放出速度を変化させることもできる。

(3) さらに本発明では、水不透過性の生体適合性素材に脂溶性薬物および水溶性物質を固体の状態で分散した薬物分散体の柱状のものを水不透過性の生体適合性素材により被覆して前記〔2〕の構成の製剤とすることにより薬物分散体の製剤表面への露出部を制限することでかかる製剤内部への水の浸潤をさらに制御することが可能になる。このようにして本発明の前記〔2〕の構成を有する製剤は、脂溶性薬物と水との接触の程度をさらに制御することにより、初期の過度の放出を抑制し、かつ、長期にわたってほぼ一定量の放出を可能にするものである。

以下に本発明について詳細に説明する。

脂溶性薬物および水溶性物質は、投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態で前記水不透過性の生体適合性素材に分散していればどのような形態をとってもよい。例えば、

(1) 脂溶性薬物と水溶性物質との均一固体（例えば、両方を溶解する溶媒に溶解した後に、溶媒を除去して得られる固体）、

(2) 脂溶性薬物と水溶性物質が各々別々の固体であるもの、および

(3) 脂溶性薬物が水溶性物質によりコーティングされた固体

が挙げられる。また脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体、水不透過性の生体適合性素材、または脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体と水不透過性の生体適合性素材の両方に後記の添加物が添加されていてもよい。

投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態である脂溶性薬物および水溶性物質としては、少なくとも動物またはヒトの通常の体温よりも1℃程

度高い温度で固体であるものが挙げられるが、治療する病気が特に高熱を伴うものであるときには通常の体温よりも高い温度で固体である必要がある。

動物またはヒトの通常の体温よりも少なくとも1℃程度高い温度を具体的に例示すれば、ヒトに投与する製剤に於いては通常38℃が、高熱を伴う病気に使用する製剤では43℃が、動物（例えば犬、猫、豚、牛など）に投与する製剤に於いては通常40℃が、高熱を伴う病気に使用する製剤では45℃が挙げられる。動物の体温は例えば臨床家畜内科診断学（中村良一著、養賢堂、第3次増訂改版訂正第2版 昭和57年）に記載されているのでこのような文献を参照して固体であるべき最低限の温度は決めることができる。

水不透過性の生体適合性素材は、水不透過性、生体適合性かつ非崩壊性であればよい。また、脂溶性薬物放出期間中に水の通り道となる割れ目が生じても良い。尚、本明細書中、「非崩壊性」とは、水に接触しても直ちに溶解、分解等によって消失することがなく、初期の形状を所望の時間保ち得ることを意味する。

好ましい水不透過性、生体適合性かつ非崩壊性の素材として生体適合性高分子素材が挙げられる。生体適合性高分子素材として具体的には非生分解性高分子および生分解性高分子があり、代表的なものを以下に挙げるが特に限定されるものではない。非生分解性高分子としては、シリコーン、エチレンビニル酢酸共重合体、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリウレタン、ポリアクリレート、ポリメタクリレートなどがあげられる。好ましくはシリコーン、さらに好ましくは、サイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750、あるいはダウ コーニング（登録商標） MDX-4-4210 メディカルグレード エラストマーなどが用いられる。生分解性高分子としては、ポリ乳酸グリコール酸共重合体（PLPG）やポリ乳酸などのポリエステル、ポリアミノ酸、ポリ酸無水物などがあげられる。生分解性高分子の分解速度は化学修飾および／または組成比および／または分子量などによって変動させることができるので、望みの分解速度を有する生分解性高分子は容易に入手できる。

被覆層は、薬物分散体の放出面として選択した面以外の部分を覆い、露出した薬物分散体表面以外からの製剤への水の浸潤を阻止するためのものである。従っ

て、被覆層の素材は、脂溶性薬物の放出期間中は水を透過させず、生体適合性かつ非崩壊性であれば、生分解性でも非生分解性でもよい。

好ましい水不透過性、生体適合性かつ非崩壊性の素材として生体適合性高分子素材が挙げられる。生体適合性高分子素材として具体的には非生分解性高分子および生分解性高分子があり、代表的なものを以下に挙げるが特に限定されるものではない。非生分解性高分子としては、シリコーン、エチレンビニル酢酸共重合体、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリウレタン、ポリアクリレート、ポリメタクリレートなどがあげられる。好ましくはシリコーン、さらに好ましくは、サイラスティック (S I L A S T I C、登録商標) メディカルグレード E T R エラストマー Q 7-4 7 5 0、あるいはダウ コーニング (登録商標) M D X-4-4 2 1 0 メディカルグレード エラストマーなどが用いられる。生分解性高分子としては、ポリ乳酸グリコール酸共重合体 (P L P G) やポリ乳酸などのポリエステル、ポリアミノ酸、ポリ酸無水物などがあげられる。生分解性高分子の分解速度は化学修飾および／または組成比および／または分子量などによって変動させることができるので、望みの分解速度を有する生分解性高分子は容易に入手できる。

脂溶性薬物は、製剤の形態で投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態である脂溶性の物質であれば何でもよい。ここでいう脂溶性とは、水に対する溶解度が低いことを意味し、具体的には、例えば第 1 3 改正日本薬局方 (1 9 9 6 年) の表現でいうところの水に対する溶解性が、ほとんど溶けない (溶質 1 g 又は 1 m l を溶かすに要する溶媒量が 1 0 0 0 0 m l 以上)、あるいは極めて溶けにくい (溶質 1 g 又は 1 m l を溶かすに要する溶媒量が 1 0 0 0 m l 以上 1 0 0 0 0 m l 未満)、あるいは溶けにくい (溶質 1 g 又は 1 m l を溶かすに要する溶媒量が 1 0 0 m l 以上 1 0 0 0 m l 未満) 性状が挙げられる。

脂溶性薬物の具体的な例を以下に示すが、これらに限定されるものではない。アベルメクチン、イベルメクチン、スピラマイシン、セフトオフルなどの抗生物質、アモキシシリン、エリスロマイシン、オキシテトラサイクリン、リンコマイシンなどの抗菌剤、デキサメタゾン、フェニルブタゾンなどの抗炎症剤、レボチロキシンのホルモン剤、パルミチン酸デキサメタゾンやトリウムシノロン

アセトニドや酢酸ハロプレドンなどの副腎皮質ステロイド、インドメタシン、アスピリンなどの非ステロイド抗炎症薬、プロスタグランジンE1などの動脈閉塞治療剤、アクチノマイシンやダウノマイシンなどの制ガン剤、アセトヘキサミドなどの糖尿病用剤、エストラジオールなどの骨疾患治療薬などがあげられる。また、疾患や適用方法によっては、複数の脂溶性薬物を含有させてもよい。さらに脂溶性薬物は直接治療効果を持つものだけでなく生理活性を示す物質あるいは生理活性を補助あるいは誘導するような物質であってもよく、例えばサポニンに代表されるワクチンにおけるアジュバントなどがあげられ、その場合製剤中にさらにワクチンを含有させることによりアジュバント含有のワクチンの徐放性製剤が得られる。

水溶性物質は、かかる薬物分散体の内部への水の浸潤を制御する役割を果たす物質である。この水溶性物質は、製剤の形態で投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態であり、生理学的に許容される水溶性の物質であれば特に限定されない。また、1種の水溶性物質のみを単独で、あるいは2種以上の水溶性物質を混合して使用しても良い。水溶性物質としては具体的にはポリエチレングリコールなどの合成高分子、ショ糖、マンニトール、グルコース、デキストラン、コンドロイチン硫酸ナトリウムなどの糖類、グリシンやアラニンなどのアミノ酸、塩化ナトリウムなどの無機塩、クエン酸ナトリウムなどの有機塩、ゼラチンやコラーゲンなどのタンパクなどがあげられる。

薬物分散体内部への水の浸潤は、脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体の粒子が接触する部分を水が伝わり浸透していくこと（チャネリング）、および溶解した脂溶性薬物および水溶性物質の水溶液が浸透圧により水を取り込んで水不透過性の生体適合性素材にひび割れを生じさせ（クラッキング）、そのひび割れを通じて水が薬物分散体の内部へと伝わっていきことなどによるものと考えられる。このため水の浸潤速度は溶解した脂溶性薬物および水溶性物質の水溶液の浸透圧に依存することが考えられる。

一般に、高分子化合物と比較すると低分子化合物の方が単位重量当たりのモル数が多く、水に溶解したときに浸透圧が高くなる。このため水溶性物質として低分子化合物を用いることで製剤への浸透圧による水の取り込みの作用が強くなり、

さらに多くの水を取り込むことで薬物分散体のひび割れによる水の通りの形成が促進され、これにより薬物分散体内部への水の浸潤が促進されると考えられ、よって、脂溶性薬物の放出促進効果が期待できる。

5 また、水溶性物質が有機溶媒にも水にも溶解する両親媒性物質である場合、脂溶性薬物の溶解性を変化させることができるため放出を制御する効果を有する。両親媒性物質としてポリエチレングリコールまたはその誘導体、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールまたはその誘導体、糖類の脂肪酸エステル、アルキル硫酸ナトリウムなどがあげられ、さらに具体的には平均分子量1500  
10 以上のポリエチレングリコール、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン[196]ポリオキシプロピレン[67]グリコール、ポリオキシエチレン[105]ポリオキシプロピレン[5]グリコール、ポリオキシエチレン[160]ポリオキシプロピレン[30]グリコール、ショ糖脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、デスオキシコール酸ナトリウム(デオキシコール酸ナトリウム)などが使用可能であるが、これらに限定される  
15 ものではない。

さらに水溶性物質は、水溶性であれば、低分子薬物、ペプチド、タンパク、糖タンパク、多糖類またはワクチンとして使用される抗原物質などの生体内で何らかの活性を有する物質、即ち水溶性薬物であってもよい。

低分子薬物として具体的にはブレオマイシン、マイトマイシン、フルオロウラ  
20 シル、ペプロマイシン硫酸塩、ダウノルビシン塩酸塩、ヒドロキシウレア、ネオカルチノスタチン、シゾフィラン、エストラムスチンリン酸ナトリウム塩、カーボプラチン、ホスホマイシンなどが挙げられる。

ペプチド、タンパク、糖タンパクまたは多糖類として具体的にはインターフェ  
25 ロン、インターロイキンなどのサイトカイン類、コロニー刺激因子、エリスロポエチンなどの造血因子類、成長ホルモン、成長ホルモン放出因子、カルシトニン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、インシュリンなどのホルモ  
ン類、ソマトメジン、神経成長因子、神経栄養因子、線維芽細胞成長因子、肝細胞増殖因子などの成長因子類、細胞接着因子、免疫抑制剤、アスパラギナーゼ、スーパーオキシドディスムターゼ、組織プラスミノゲン活性化因子、ウロキナ



ーゼ、プロウロキナーゼなどの酵素、BMP (Bone Morphogenetic Protein) などの骨代謝関連タンパク、抗体などが挙げられる。

例えば脂溶性薬物がアクチノマイシンやダウノマイシンであり、水溶性物質がG-CSFやGM-CSFのような造血因子類およびポリエチレングリコールやシヨ糖などである癌治療用の製剤が考えられる。

脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体、水不透過性の生体適合性素材、または脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体と水不透過性の生体適合性素材の両方には、生理学的に許容される安定化剤、可溶化剤、保存剤、無痛化剤などの添加物を加えても良い。また、薬物分散体中の脂溶性薬物および水溶性物質が体温で固体の形状を保っていれば液状の物質を添加してもよい。代表的な可溶化剤である界面活性剤は、水の浸潤速度や水の浸潤箇所における脂溶性薬物の溶解性を変化させることが可能であり、これにより脂溶性薬物の製剤からの放出性を変化させるのに有用である。具体的な例としてポリソルベート20やポリソルベート80などがあげられる。

本発明の製剤の脂溶性薬物放出速度は例えば以下の因子によって制御することができる。即ち、

(1) 水溶性物質の種類；

(2) 添加物の種類；

(3) 水溶性物質と脂溶性薬物との混合比；

(4) 薬物分散体中の脂溶性薬物、水溶性物質およびその他の添加物の総含有率；

(5) 薬物分散体中の脂溶性薬物、水溶性物質およびその他の添加物の粒子の大きさ；および

(6) 薬物分散体の露出表面積；

などである。

本発明の薬物分散体中の脂溶性薬物、水溶性物質、および添加物の総量は実質的な分散および成形が可能であれば特に制限はなく、用いる薬物分散体および被覆層の素材によっても変化するが、脂溶性薬物、水溶性物質、および添加物の総量として薬物分散体全体の0.1% (W/W) 以上70% (W/W) 以下、好ま

しくは1% (W/W) 以上50% (W/W) 以下、さらに好ましくは1% (W/W) 以上30% (W/W) 以下で含有することができる。なお、脂溶性薬物の含有量は、脂溶性薬物の種類、処置する疾患、その程度によって変動し得ることは当然である。

- 5 前記〔1〕の製剤の形状は、生体内に投与可能な形状であればどのような形状でもよい。例えば、円柱状、角柱状、楕円柱状のような柱状、あるいは球状、楕円球状、であってもよい。また、薬物分散体は1層より構成してもよく、複数層の組み合わせにより構成してもよい。

- 10 一方、前記〔2〕の製剤の形状は、柱状であれば何でもよく、具体的には円柱状、角柱状、楕円柱状があげられる。注射針による投与を考えた場合、円柱状が好ましい。また、薬物分散体は1層であってもよく複数層であってもよい。さらに詳しく円柱状の形態について説明すると、製剤を直角横断面からみた場合、1層の薬物分散体を被覆層が被覆した二層製剤であってもよく、また、複数層の薬物分散体を有する場合は、同心円を描く一重心形態を形成してよく、または断面
- 15 に数個の薬物分散体が散在する多重心形態であってもよい。また、複数層の薬物分散体を有する製剤の場合、各々の薬物分散体中に同じ脂溶性薬物を含有してもよいし異なる脂溶性薬物を含有してもよい。本発明の一態様として、本発明の前記〔2〕の製剤につき、図1に二層製剤の外形の斜視図を、図2に(a)二層製剤、(b)一重心形態の製剤、(c)多重心形態の製剤の断面図をそれぞれ示した。

- 20 水不透過性の生体適合性素材に分散させる脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体の作製方法として、例えば脂溶性薬物と水溶性物質との均一固体が水不透過性の生体適合性素材に分散しているものの場合、脂溶性薬物と水溶性物質の両方を溶解する溶媒に加えて均一溶液とした後に溶媒を除去して固体を得ることができ、必要に応じて粉碎や篩過を行う。また、上記溶液に前記添加物を加えてその後の処理を行うことで脂溶性薬物、水溶性物質および添加物を含有する固体を
- 25 得ることもできる。溶媒の除去方法としては留去、乾燥などが挙げられる。乾燥は通常用いられる方法であれば何でも良いが代表的なものには、窒素やヘリウムや空気などの気流による乾燥、減圧乾燥、自然乾燥、スプレードライヤーによる噴霧乾燥などやそれらの組み合わせが挙げられる。

脂溶性薬物と水溶性物質が各々別々の固体として水不透過性の生体適合性素材に分散しているものの場合も、脂溶性薬物と水溶性物質を別々に、脂溶性薬物と水溶性物質の均一固体であるものの場合と同様の方法で各々の固体を作製した後、混合することにより作製できる。この際、添加物を加えることもできる。また、  
5 脂溶性薬物と水溶性物質の均一固体であるものの場合と同様にして脂溶性薬物と前記添加物の均一固体、または水溶性物質と前記添加物の均一固体を作製し、これらのいずれか一方をそれぞれ脂溶性薬物または水溶性物質の固体として用いて他の成分と混合するか、または両方を混合することにより、添加物を含有する脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体を得ることができる。上記の混合の際、  
10 さらに添加物を加えることもできる。

脂溶性薬物が水溶性物質によりコーティングされたものは、コアセルベーション法やエマルションの界面での沈殿法によるマイクロカプセル化などのよく知られている方法により作製できる（例えば、マイクロカプセル、近藤保、小石真純著、三共出版株式会社、1981年第3刷発行、に記載）。その際に必要に応じて添加物を加えることもできる。また脂溶性薬物が水溶性物質によりコーティングされたものは造粒によっても作製可能である。

薬物分散体は、脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体を、担体成分である水不透過性の生体適合性素材と混合、すなわち見かけ上均一な組成とし、続いて成形し硬化することで調製することができる。

具体的には脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体を液状またはゲル状の水不透過性の生体適合性素材と混合し続いて成形し硬化する方法、脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体を水不透過性の生体適合性素材の溶媒溶液に加え、溶媒を除去（留去、乾燥など）し成形する方法が挙げられる。脂溶性薬物と水溶性物質が各々別々の固体粒子である場合は同時にまたは別々に加えることができる。  
25 また、必要に応じて前記添加物を加えることもできる。

生体適合性素材が生体適合性高分子素材である場合には、さらに次の方法で調製することもできる。脂溶性薬物と水溶性物質が各々別々の固体粒子である場合は同時にまたは別々に加えることができる。また、必要に応じて前記添加物を加えることもできる。

(1) 液状またはゲル状のモノマーに脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体を加えて混合し、重合開始剤を加え、任意の形に充填もしくは押し出しにより成形し重合反応により硬化させる方法。

(2) 液状またはゲル状の高分子に脂溶性薬物および水溶性物質からなる固体を加えて混合し、架橋剤を加え、任意の形に充填もしくは押し出しにより成形し高分子の架橋により硬化させる方法。架橋剤を含有する液状またはゲル状の高分子と触媒を含有する液状またはゲル状の高分子とを混合することにより架橋を開始させる方法もある。

本発明の前記〔2〕の製剤を製造するには薬物分散体と被覆層を別々に作製しても良いし、薬物分散体と被覆層を同時に作製しても良い。例えば、剤形が円柱状で一重心形態のものを製造する場合は、棒状の薬物分散体を作製し、次いでそれを被覆層物質を溶解した液によって被覆し乾燥する方法、あるいは被覆層を構成する物質で作製したチューブ内に別に作製した薬物分散体を挿入する方法、被覆層を構成する物質で作製したチューブ内で薬物分散体を成形する方法、ノズルを用いて薬物分散体成分と被覆層を同時に押し出し成形する方法などがあげられるが、これらに限定されるものではない。こうして得られた薬物分散体を被覆層で被覆した柱状組成物を適当な長さに切断する。順次切断することで、製剤の両端が開放している製剤が得られる。

本発明の製剤はヒトあるいは家畜やペットなどの動物の病気の治療や予防、あるいは成長促進、出産制御など様々な用途に用いることができる。投与方法としては、皮下や筋肉中に投与方法、手術の際に留置する方法、鼻腔などに挿入、留置する方法、坐薬のように肛門内部に挿入、留置する方法または経口投与方法などがある。

#### 図面の簡単な説明

図1は本発明製剤の一態様における斜視図である。

図2は本発明製剤の様々な態様における断面図である。

図3は、試験例1および試験例3における本発明の〔2〕に該当する製剤（製剤1）と、薬物分散体を被覆層で被覆していない製剤（製剤1A）および薬物分散体に水溶性物質を含有しない製剤（参考製剤）の放出挙動を示すグラフである。

図4は、試験例2における本発明[2]に該当する製剤(製剤1)をマウスの背部皮下に投与した後の、製剤中イベルメクチン残存量の経時的な推移を示すグラフである( $n=3$ )。

5 図5は、試験例2における本発明[2]に該当する製剤(製剤1)をマウスの背部皮下に投与した後の、血漿中イベルメクチン濃度の経時的な推移を示すグラフである( $n=3$ )。

図6は、試験例4に於ける、本発明[2]に該当する製剤(製剤1)の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて256階調グレースケールで取り込み、ディザ処理により白黒2値化したデータである。

10 図7は、試験例4に於ける、本発明[2]に該当する製剤(製剤1)の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて256色カラーで取り込み、RGBデータに分解して得られた赤色データをディザ処理により白黒2値化して、青色色素による着色部分が黒く表現されるようにしたデータである。

15 図8は、試験例4に於ける、本発明の薬物分散体を被覆層で被覆していない製剤(製剤1A)の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて256階調グレースケールで取り込み、ディザ処理により白黒2値化したデータである。

図9は、試験例4に於ける、本発明の薬物分散体を被覆層で被覆していない製剤(製剤1A)の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて256色カラーで取り込み、RGBデータに分解して得られた赤色データをディザ処理により白黒2値化して、青色色素による着色部分が黒く表現されるようにしたデータである。

25 図10は、試験例4に於ける、被覆層を有するが薬物分散体に水溶性物質を含有しない製剤(参考製剤)の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて256階調グレースケールで取り込み、ディザ処理により白黒2値化したデータである。

図11は、試験例4に於ける、被覆層を有するが薬物分散体に水溶性物質を含有しない製剤(参考製剤)の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて256色カラーで取り込み、RGBデータに分解して得られた赤色データをディザ処理により白黒2値化して、青色色素による着色部分が黒く表現されるよう

にしたデータである。

図 1 2 は、試験例 5 における製剤 1 2 ~ 1 6 (すべて被覆層を有し、本発明 [2] に該当する製剤) をマウスの背部皮下に投与した後の、製剤中イベルメクチン残存量の経時的な推移を示すグラフである ( $n = 2$ )。

5 図 1 3 は、試験例 6 における製剤 1 7 ~ 1 9 (すべて被覆層を有しない製剤) をマウスの背部皮下に投与した後の、製剤中イベルメクチン残存量の経時的な推移を示すグラフである ( $n = 2$ )。

### 実施例

次に実施例および試験例を挙げて本発明を詳しく説明するが、本発明の範囲が  
10 これらに限定されるものではない。

#### 実施例 1

イベルメクチン 200 mg のメタノール溶解液 1 ml およびポリエチレングリ  
コール 4000 1 g のメタノール溶解液 5 ml を混合し、窒素気流下で乾燥し  
た後、減圧乾燥した。得られた固体を粉碎、篩過 ( $212 \mu m$ ) して得られた粉  
15 末の一部 450 mg とサイラスティック (S I L A S T I C、登録商標) メディ  
カルグレード E T R エラストマー Q 7 - 4 7 5 0 A 成分 526 mg および  
サイラスティック (S I L A S T I C、登録商標) メディカルグレード E T R  
エラストマー Q 7 - 4 7 5 0 B 成分 526 mg を混合し薬物分散体成分とした。  
一方サイラスティック (S I L A S T I C、登録商標) メディカルグレード E  
20 T R エラストマー Q 7 - 4 7 5 0 A 成分 50 g およびサイラスティック  
(S I L A S T I C、登録商標) メディカルグレード E T R エラストマー Q  
7 - 4 7 5 0 B 成分 50 g を混合し被覆層成分とした。こうして得られた薬物  
分散体成分および被覆層成分を、薬物分散体が被覆層によって同心円状に被覆さ  
れるように押し出し成形できる二重押し出し装置 (外側ノズルの内径 1.9 mm、  
25 内側ノズルの内径 1.6 mm) により押し出し成形し、室温にて静置し、硬化さ  
せた。これを切断して円柱状の製剤 1 を得た (製剤の長さ 5 mm、製剤の直径 2.  
2 mm、薬物分散体の直径 1.7 mm)。

#### 試験例 1

実施例 1 にて製造した製剤 1 をリン酸緩衝液 (0.3% ポリソルベート 20 含

有) 1 m l 中 3 7℃にて静置し、製剤から放出されるイベルメクチンを高速液体クロマトグラフィーにより定量し累積放出率を求めた。結果を図 3 に示す。

図 3 から明らかなように、本放出試験において一定速度の月単位におよぶ放出が達成された。

## 5      試験例 2

実施例 1 にて製造した製剤 1 をマウスの皮下に投与し、測定日にエーテル麻酔下、全血採血し、血漿中イベルメクチン濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。また、投与されていた製剤を回収、メタノール溶出し、高速液体クロマトグラフィーにより定量することで、マウス皮下投与後の製剤中イベルメクチン残存率を求めた。結果を図 4 および図 5 に各々示す。

図 4 および図 5 において、投与 1 ヶ月後においても製剤中にイベルメクチンの残存が認められ、またマウスの血漿中に高濃度のイベルメクチンが検出された。この結果は、動物に投与した製剤から脂溶性薬物が月単位で徐々に放出され、脂溶性薬物の血中濃度を長期にわたり持続させることができることを示すと考えられる。

## 15      実施例 1 A

イベルメクチン 4 0 0 m g のメタノール溶解液 1 m l およびポリエチレングリコール 4 0 0 0    2 g のメタノール溶解液 5 m l を混合し、窒素気流下で乾燥した後、減圧乾燥した。得られた固体を粉碎、篩過 (2 1 2 μ m) して得られた粉末の一部 3 0 0 m g とサイラスティック (S I L A S T I C、登録商標) メディカルグレード    E T R    エラストマー Q 7 - 4 7 5 0    A 成分 3 5 0 m g およびサイラスティック (S I L A S T I C、登録商標) メディカルグレード    E T R    エラストマー Q 7 - 4 7 5 0    B 成分 3 5 0 m g を混合し円筒形ノズルより押し出し成形し、室温にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤 1 A を得た (製剤の長さ 5 m m、製剤の直径 1 . 5 m m) 。

## 25      参考例

イベルメクチンを粉碎、篩過 (2 1 2 μ m) して得られた粉末 4 5 0 m g とサイラスティック (S I L A S T I C、登録商標) メディカルグレード    E T R    エラストマー Q 7 - 4 7 5 0    A 成分 5 2 6 m g およびサイラスティック (S I

LASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分526mgを混合し薬物分散体成分とした。一方サイラスティック(SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分 50gおよびサイラスティック(SILASTIC、登録商標) メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分50gを混合し被覆層成分とした。こうして得られた薬物分散体成分および被覆層成分を、薬物分散体が被覆層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置(外側ノズルの内径1.9mm、内側ノズルの内径1.6mm)により押し出し成形し、室温にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の参考製剤を得た(製剤の長さ5mm、製剤の直径2.2mm、薬物分散体の直径1.7mm)。

### 試験例3

実施例1Aおよび参考例で製造した製剤1Aおよび参考製剤を試験例1と同様の方法で試験し、累積放出率を求めた。結果を図3に示す。

製剤1では、水溶性物質を含有していない参考製剤に比較して薬物の放出速度が速く、本願の製剤における薬物分散体中に分散した水溶性物質による放出促進効果が示された。また、製剤1は、被覆層を有しない製剤1Aと比較して、初期の薬物放出を抑制したほぼ一定量の放出率が長期間にわたって保たれており、被覆層の効果が示された。

これらの結果により、本発明の製剤により脂溶性薬物の放出の促進、抑制、および放出速度の経時変化の改善を含めた意味での放出制御が可能であることがわかる。

### 試験例4

製剤1、製剤1Aおよび参考製剤を各々、色素(青色1号)を含有するリン酸緩衝液(0.3% Tween 20含有) 1ml中37℃にて静置し、2週間後にそれぞれの製剤を軸方向に沿って切断し、色素の浸潤の様子を観察した。結果を図6~11に示す。

図6、8および10は、それぞれ製剤1、製剤1Aおよび参考製剤の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて256階調グレースケールで取り込



み、ディザ処理により白黒2値化したデータであり、図7、9および11は、それぞれ製剤1、製剤1Aおよび参考製剤の切断面のカラー写真をフラットベッドスキャナーにて256色カラーで取り込み、RGBデータに分解して得られた赤色データをディザ処理により白黒2値化して、青色色素による着色部分が黒く表現されるようにしたデータである。

製剤1Aでは製剤表面全体から内部に色素が浸潤しているのに比較し、製剤1では製剤表面に露出している薬物分散体の両端からのみ色素の浸潤が認められる。製剤1Aと比較することにより、製剤1が、水不透過性の被覆層により脂溶性薬物を含有する薬物分散体を被覆することによって水の浸潤を制御していることがわかる。

また、製剤1では色素の浸潤が認められるのに比較し、参考製剤では色素の浸潤は製剤の一部に非常にわずかしが認められなかった。参考製剤と比較することにより、製剤1が薬物分散体に水溶性物質を含有していることにより、製剤中への水の浸潤を制御していることがわかる。

## 実施例2

製剤1Aを10%エチレンビニル酢酸共重合体(EVA)/クロロホルム溶液に浸漬し、室温で乾燥した。両端を切断し製剤2(製剤の長さ5mm、製剤の直径1.9mm、薬物分散体の直径1.4mm)を得た。

## 実施例3

イベルメクチンを粉砕、篩過(212 $\mu$ m)して得られた粉末150mgとショ糖を粉砕、篩過(212 $\mu$ m)して得られた粉末750mgを激しく振とうし、得られた混合粉末の内600mgをサイラスティック(SILASTIC、登録商標)メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分700mgおよびサイラスティック(SILASTIC、登録商標)メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分700mgを混合し薬物分散体成分とした。一方サイラスティック(SILASTIC、登録商標)メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分50gおよびサイラスティック(SILASTIC、登録商標)メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分50gを混合し被覆層成分とした。こうして

得られた薬物分散体成分および被覆層成分を、薬物分散体が被覆層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置（外側ノズルの内径1.9 mm、内側ノズルの内径1.6 mm）により押し出し成形し、室温にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤3を得た（製剤の長さ5 mm、製剤の直径2.0 mm、薬物分散体の直径1.6 mm）。

一方、製剤3を製造する際作製した薬物分散体成分を円筒形ノズルより押し出し成形し、さらに10%エチレンビニル酢酸共重合体（EVA）／クロロホルム溶液に浸漬し、室温で乾燥した。これを切断し製剤4（製剤の長さ5 mm、製剤の直径1.9 mm、薬物分散体の直径1.5 mm）を得た。

#### 実施例4

イベルメクチン700 mg、ポリエチレングリコール4000 700 mgおよびポリソルベート20 7 mgをメタノール溶解液4 mlに溶解し、窒素気流下で乾燥した後、減圧乾燥した。得られた固体を粉砕、篩過（212  $\mu$ m）して得られた粉末の一部600 mgとサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分700 mgおよびサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分700 mgを混合し薬物分散体成分とした。一方サイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分50 gおよびサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分50 gを混合し被覆層成分とした。こうして得られた薬物分散体成分および被覆層成分を、薬物分散体が被覆層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置（外側ノズルの内径1.9 mm、内側ノズルの内径1.6 mm）により押し出し成形し、室温にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤5を得た（製剤の長さ5 mm、製剤の直径1.9 mm、薬物分散体の直径1.5 mm）。

#### 実施例5

イベルメクチン400 mg、ポリエチレングリコール4000 2 gをメタノール溶解液15 mlに溶解し、これに塩化ナトリウム400 mgを加え混合し、

窒素気流下で乾燥した後、減圧乾燥した。得られた固体を粉碎、篩過（ $212\mu\text{m}$ ）して得られた粉末の一部 $600\text{mg}$ とサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分 $700\text{mg}$ およびサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分 $700\text{mg}$ を混合し薬物分散体成分とした。一方サイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分 $50\text{g}$ およびサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分 $50\text{g}$ を混合し被覆層成分とした。こうして得られた薬物分散体成分および被覆層成分を、薬物分散体が被覆層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置（外側ノズルの内径 $1.9\text{mm}$ 、内側ノズルの内径 $1.6\text{mm}$ ）により押し出し成形し、室温にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤6を得た（製剤の長さ $5\text{mm}$ 、製剤の直径 $2.0\text{mm}$ 、薬物分散体の直径 $1.6\text{mm}$ ）。

#### 実施例6

エストラジオール $300\text{mg}$ のメタノール溶解液 $11\text{ml}$ およびポリエチレングリコール4000  $1.5\text{g}$ のメタノール溶解液 $7.5\text{ml}$ を混合し、窒素気流下で乾燥した後、減圧乾燥した。得られた固体を粉碎、篩過（ $212\mu\text{m}$ ）して得られた粉末の一部 $300\text{mg}$ とサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分 $350\text{mg}$ およびサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分 $350\text{mg}$ を混合し薬物分散体成分とした。一方サイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分  $50\text{g}$ およびサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分 $50\text{g}$ を混合し被覆層成分とした。こうして得られた薬物分散体成分および被覆層成分を、薬物分散体が被覆層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置（外側ノズルの内径 $1.9\text{mm}$ 、内側ノズルの内径 $1.6\text{mm}$ ）により押し出し成形し、室温に

て静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤7を得た（製剤の長さ5 mm、製剤の直径2.0 mm、薬物分散体の直径1.7 mm）。

#### 実施例7

イベルメクチン28.1 gおよびポリエチレングリコール4000 28.1 gをメタノール400 mlに超音波を用いて溶解した後、エバポレーターおよび真空ポンプを用いて減圧濃縮した。得られた固体を粉碎、篩過（212  $\mu$ m）して得られた粉末の一部2.353 gとサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分2.745 gおよびサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分2.745 gを混合し薬物分散体成分とした。一方サイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分50 gおよびサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分50 gを混合し被覆層成分とした。こうして得られた薬物分散体成分および被覆層成分を、薬物分散体が被覆層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置（外側ノズルの内径3.0 mm、内側ノズルの内径2.7 mm）により押し出し成形し、37℃にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤8（製剤の長さ7.5 mm、製剤の直径2.9 mm、薬物分散体の直径2.3 mm）、製剤9（製剤の長さ30 mm、製剤の直径2.9 mm、薬物分散体の直径2.3 mm）、および製剤10（製剤の長さ60 mm、製剤の直径2.9 mm、薬物分散体の直径2.3 mm）を得た。

#### 実施例8

篩過（212  $\mu$ m）したイベルメクチン4.35 gおよび粉碎、篩過（212  $\mu$ m）したショ糖4.35 gを激しく混合し、得られた粉末の一部2.125 gとサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 A成分2.479 gおよびサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマーQ7-4750 B成分2.479 gを混合し薬物分散体成分とした。一方サイラ

スティック (S I L A S T I C、登録商標) メディカルグレード E T R エラストマーQ 7-4 7 5 0 A成分5 0 gおよびサイラスティック (S I L A S T I C、登録商標) メディカルグレード E T R エラストマーQ 7-4 7 5 0 B成分5 0 gを混合し被覆層成分とした。こうして得られた薬物分散体成分および被覆層成分を、薬物分散体が被覆層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置 (外側ノズルの内径3. 0 mm、内側ノズルの内径2. 7 mm) により押し出し成形し、3 7℃にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤1 1 (製剤の長さ6 0 mm、製剤の直径2. 9 mm、薬物分散体の直径2. 4 mm) を得た。

#### 実施例 9

イベルメクチン6 0 0 m gおよびラウリル硫酸ナトリウム6 0 0 m gをメタノール1 5 m lに溶解し、窒素気流下で乾燥後、真空ポンプを用いて減圧濃縮した。得られた固体を粉碎、篩過 (2 1 2  $\mu$  m) して得られた粉末の一部6 0 0 m gとサイラスティック (S I L A S T I C、登録商標) メディカルグレード E T R エラストマーQ 7-4 7 5 0 A成分7 0 0 m gおよびサイラスティック (S I L A S T I C、登録商標) メディカルグレード E T R エラストマーQ 7-4 7 5 0 B成分7 0 0 m gを混合し薬物分散体成分とした。一方サイラスティック (S I L A S T I C、登録商標) メディカルグレード E T R エラストマーQ 7-4 7 5 0 A成分5 0 gおよびサイラスティック (S I L A S T I C、登録商標) メディカルグレード E T R エラストマーQ 7-4 7 5 0 B成分5 0 gを混合し被覆層成分とした。こうして得られた薬物分散体成分および被覆層成分を、薬物分散体が被覆層によって同心円状に被覆されるように押し出し成形できる二重押し出し装置 (外側ノズルの内径1. 9 mm、内側ノズルの内径1. 6 mm) により押し出し成形し、3 7℃にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤1 2 (製剤の長さ5 mm、製剤の直径1. 9 mm、薬物分散体の直径1. 5 mm、イベルメクチン：ラウリル硫酸ナトリウム=1 5 : 1 5) を得た。

#### 実施例 1 0

イベルメクチン6 0 0 m gおよびラウリル硫酸ナトリウム2 0 0 m gをメタノ

ール 10 ml に溶解し、窒素気流下で乾燥後、真空ポンプを用いて減圧濃縮した。得られた固体を粉碎、篩過 (212  $\mu$ m) して得られた粉末の一部 400 mg と粉碎、篩過 (212  $\mu$ m) したショ糖 200 mg を激しく混合した。この混合粉末 600 mg を用いて実施例 9 と同様の方法により円柱状の製剤 13 (製剤の長さ 5 mm、製剤の直径 2.0 mm、薬物分散体の直径 1.5 mm、イベルメクチン：ラウリル硫酸ナトリウム：ショ糖 = 15 : 5 : 10) を得た。

#### 実施例 11

イベルメクチン 600 mg およびラウリル硫酸ナトリウム 40 mg をメタノール 10 ml に溶解し、窒素気流下で乾燥後、真空ポンプを用いて減圧濃縮した。得られた固体を粉碎、篩過 (212  $\mu$ m) して得られた粉末の一部 320 mg と粉碎、篩過 (212  $\mu$ m) したショ糖 280 mg を激しく混合した。この混合粉末 600 mg を用いて実施例 9 と同様の方法により円柱状の製剤 14 (製剤の長さ 5 mm、製剤の直径 1.9 mm、薬物分散体の直径 1.5 mm、イベルメクチン：ラウリル硫酸ナトリウム：ショ糖 = 15 : 1 : 14) を得た。

#### 実施例 12

イベルメクチン 600 mg およびラウリル硫酸ナトリウム 8 mg をメタノール 10 ml に溶解し、窒素気流下で乾燥後、真空ポンプを用いて減圧濃縮した。得られた固体を粉碎、篩過 (212  $\mu$ m) して得られた粉末の一部 304 mg と粉碎、篩過 (212  $\mu$ m) したショ糖 296 mg を激しく混合した。この混合粉末 600 mg を用いて実施例 9 と同様の方法により円柱状の製剤 15 (製剤の長さ 5 mm、製剤の直径 1.9 mm、薬物分散体の直径 1.5 mm、イベルメクチン：ラウリル硫酸ナトリウム：ショ糖 = 15 : 0.2 : 14.8) を得た。

#### 実施例 13

篩過 (212  $\mu$ m) したイベルメクチン 300 mg および粉碎、篩過 (212  $\mu$ m) したショ糖 300 mg を激しく混合した。この混合粉末 600 mg を用いて実施例 9 と同様の方法により円柱状の製剤 16 (製剤の長さ 5 mm、製剤の直径 2.0 mm、薬物分散体の直径 1.4 mm、イベルメクチン：ショ糖 = 15 : 15) を得た。

#### 試験例 5

実施例 9 から実施例 13 により得られた各々の製剤（表 1 に示す）をマウスの皮下に投与し、測定日にエーテル麻酔下、全血採血した後、投与されていた製剤を回収、メタノール溶出し、高速液体クロマトグラフィーにより定量することで、マウス皮下投与後の製剤中イベルメクチン残存率を求めた。結果を図 12 に示す。

図 12 から明らかなように、本願の製剤において薬物分散体中に分散する脂溶性薬物および水溶性物質の組成を変化させることにより、放出速度を制御することが可能である。

表 1

サンプル No.	薬物分散体中の粉末含量 (%)	粉末組成 イベルメクチン：ラウリル硫酸ナトリウム：ショ糖 =
製剤 12	30	15 : 15 : 0
製剤 13	30	15 : 5 : 10
製剤 14	30	15 : 1 : 14
製剤 15	30	15 : 0.2 : 14.8
製剤 16	30	15 : 0 : 15

実施例 14

イベルメクチン 600 mg およびデスオキシコール酸ナトリウム 600 mg をメタノール 15 ml に溶解し、窒素気流下で乾燥後、真空ポンプを用いて減圧濃縮した。得られた固体を粉砕、篩過（ $212\ \mu\text{m}$ ）して得られた粉末の一部 600 mg とサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 A 成分 700 mg およびサイラスティック（SILASTIC、登録商標）メディカルグレード ETR エラストマー Q7-4750 B 成分 700 mg を混合し円筒形ノズルより押し出し成形し、 $37^{\circ}\text{C}$  にて静置し、硬化させた。これを切断して円柱状の製剤 17（製剤の長さ 5 mm、製剤の直径 1.5 mm、イベルメクチン：デスオキシコール酸ナトリウム = 15 : 15）を得た。

実施例 15

イベルメクチン 600 mg およびデスオキシコール酸ナトリウム 200 mg をメタノール 10 ml に溶解し、窒素気流下で乾燥後、真空ポンプを用いて減圧濃縮した。得られた固体を粉砕、篩過（ $212\ \mu\text{m}$ ）して得られた粉末の一部 400 mg と粉砕、篩過（ $212\ \mu\text{m}$ ）したショ糖 200 mg を激しく混合した。こ

の混合粉末600mgを用いて実施例14と同様の方法により円柱状の製剤18（製剤の長さ5mm、製剤の直径1.5mm、イベルメクチン：デスオキシコール酸ナトリウム：ショ糖＝15：5：10）を得た。

#### 実施例16

- 5 イベルメクチン600mg、デスオキシコール酸ナトリウム200mgおよびポリエチレングリコール4000 400mgをメタノール10mlに溶解し、窒素気流下で乾燥後、真空ポンプを用いて減圧濃縮した。得られた固体を粉砕、  
10 篩過（212 $\mu$ m）して得られた粉末の一部600mgを用いて実施例14と同様の方法により円柱状の製剤19（製剤の長さ5mm、製剤の直径1.4mm、イベルメクチン：デスオキシコール酸ナトリウム：ポリエチレングリコール4000＝15：5：10）を得た。

#### 試験例6

- 15 実施例14から実施例16により得られた各々の製剤（表2に示す）をマウスの皮下に投与し、測定日にエーテル麻酔下、全血採血した後、投与されていた製剤を回収、メタノール溶出し、高速液体クロマトグラフィーにより定量することで、マウス皮下投与後の製剤中イベルメクチン残存率を求めた。結果を図13に示す。  
図13から明らかなように、本願の製剤において薬物分散体中に分散する脂溶性薬物および水溶性物質の組成を変化させることにより、放出速度を制御することが可能である。

20 表2

サンプル No.	薬物分散体中の 粉末含量 (%)	粉末組成
製剤17	30	イベルメクチン：デスオキシコール酸ナトリウム＝ 15：15
製剤18	30	イベルメクチン：デスオキシコール酸ナトリウム：ショ糖＝ 15：5：10
製剤19	30	イベルメクチン：デスオキシコール酸ナトリウム：ポリエチレングリコール4000＝ 15：5：10

#### 発明の効果

本発明の製剤は、脂溶性薬物の放出の促進、抑制、および放出速度の経時変化の改善を含めた意味での放出制御が可能であり、特に[2]の製剤についてはほぼ



一定量を長期間にわたって持続放出することができる。

また、本発明の製剤においては、

(1) 水溶性物質の種類；

(2) 添加物の種類；

5 (3) 水溶性物質と脂溶性薬物との混合比；

(4) 薬物分散体中の脂溶性薬物、水溶性物質およびその他の添加物の総含有率；

(5) 薬物分散体中の脂溶性薬物、水溶性物質およびその他の添加物の粒子の大きさ；および

10 (6) 薬物分散体の露出表面積；

等を選択することによっても脂溶性薬物の放出を制御することができる。

## 請求の範囲

1. 水不透過性の生体適合性素材に脂溶性薬物および水溶性物質が投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態で分散した薬物分散体からなる、脂溶性薬物の徐放性製剤。

- 5        2. 薬物分散体と被覆層とからなる柱状製剤であり、  
該薬物分散体は水不透過性の生体適合性素材に脂溶性薬物および水溶性物質が投与対象となる動物またはヒトの体温において固体の状態で分散しており、  
該被覆層は前記薬物分散体に用いるものと同種または異種の水不透過性の生体適合性素材からなり、

- 10       製剤の軸方向の両端または片端において前記薬物分散体が製剤表面に露出している、  
請求項 1 記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

3. 水不透過性の生体適合性素材が生体適合性高分子素材である請求項 1 または 2 記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

- 15       4. 水不透過性の生体適合性素材がシリコンである請求項 1 または 2 記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

5. 水溶性物質が両親媒性物質である請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

- 20       6. 水溶性物質がポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールまたはショ糖脂肪酸エステルである請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

7. 水溶性物質がラウリル硫酸ナトリウムまたはデスオキシコール酸ナトリウムである請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

- 25       8. 水溶性物質が糖類である請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

9. 水溶性物質がアミノ酸である請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

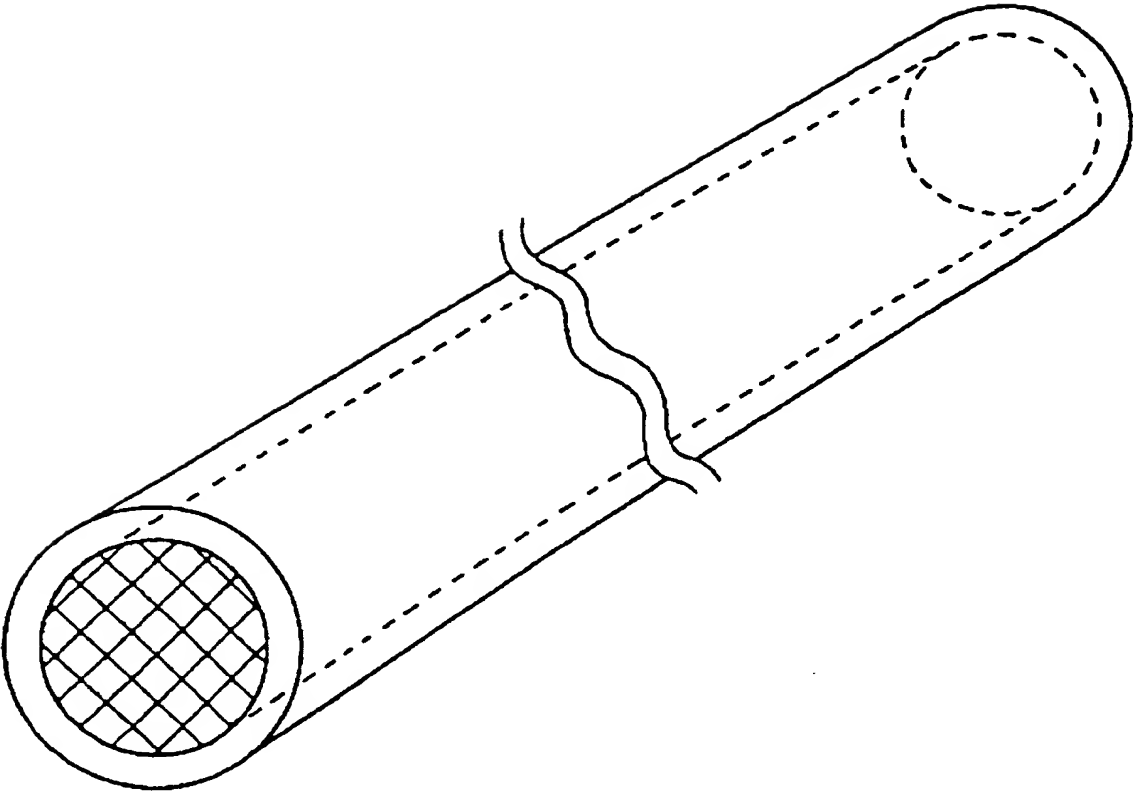
10. 水溶性物質が水溶性薬物である請求項 1 ～ 4 のいずれか一項記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。

11. 脂溶性薬物がイベルメクチン、セフトリオール、デキサメタゾンまたはエストラジオールである請求項1～10のいずれか一項記載の脂溶性薬物の徐放性製剤。



1/12

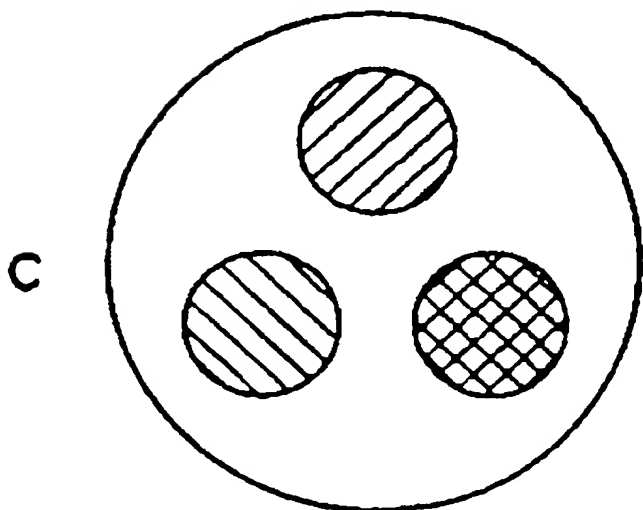
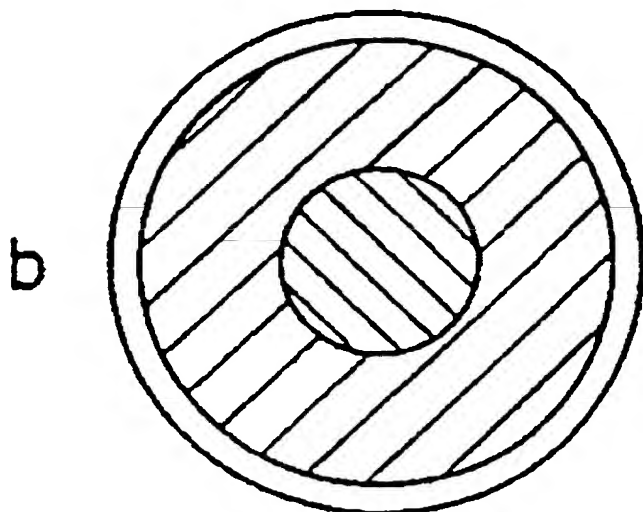
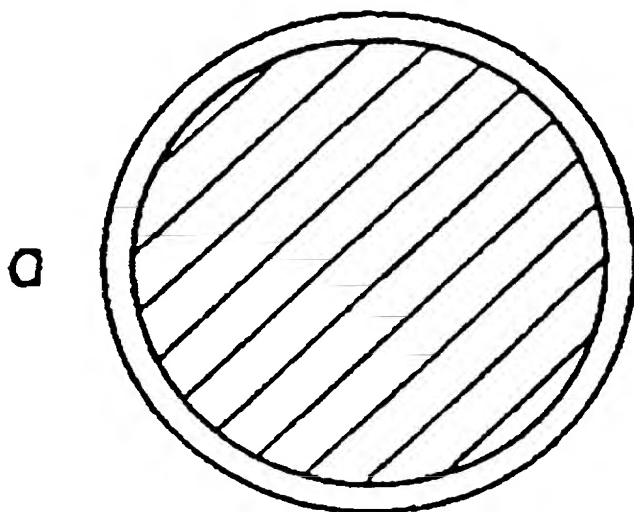
第 1 図





2/12

第2図

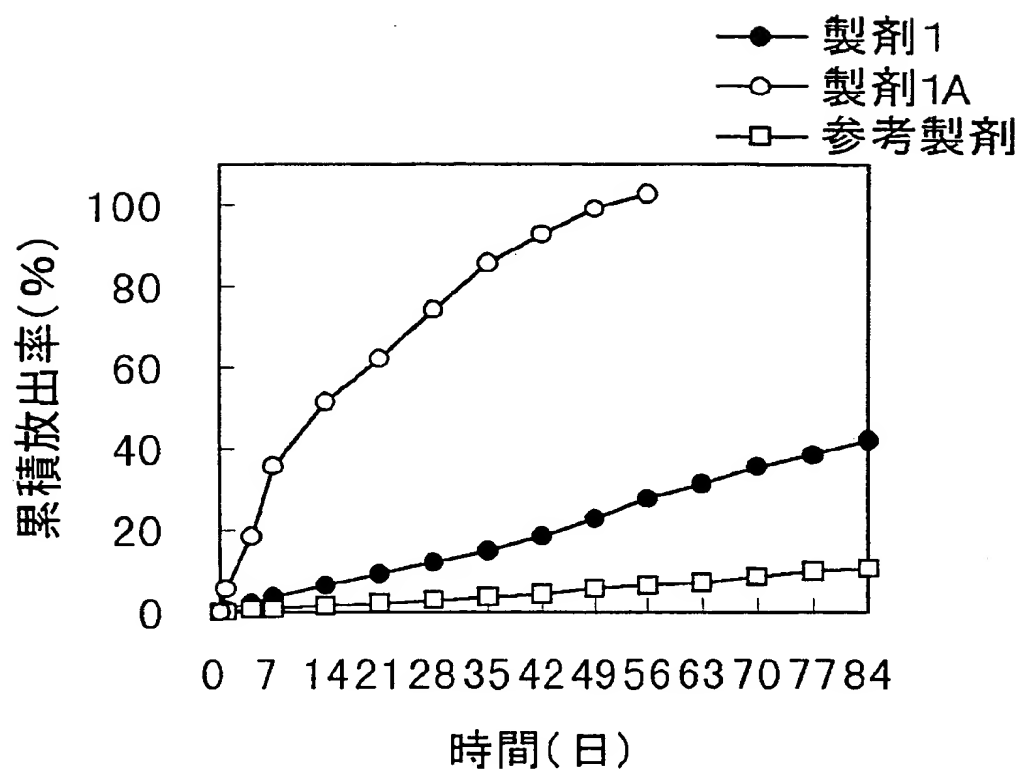






3/12

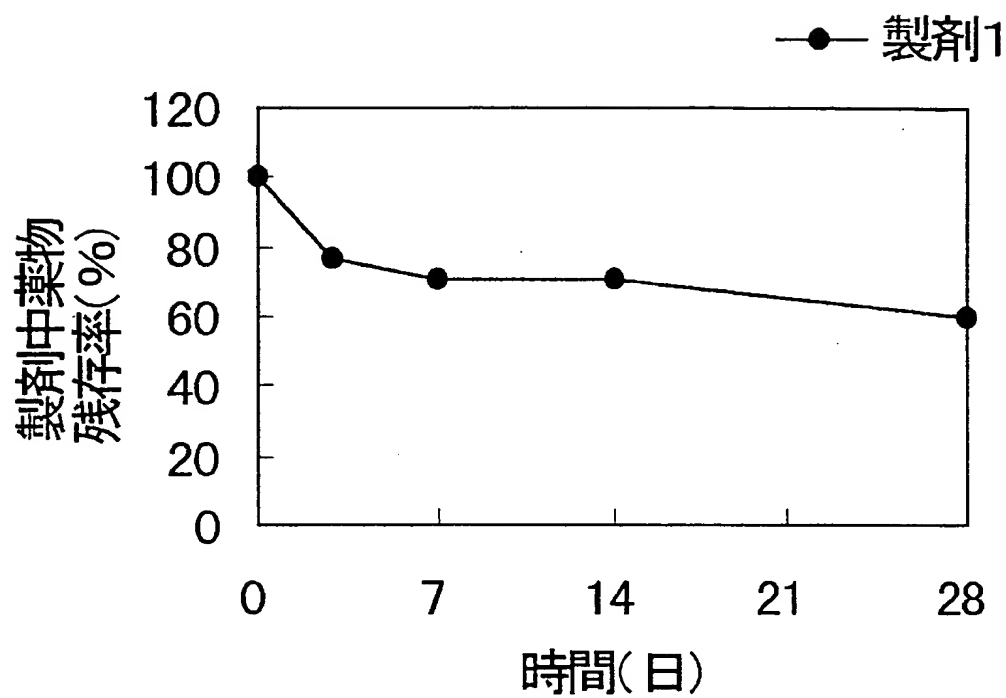
第3図



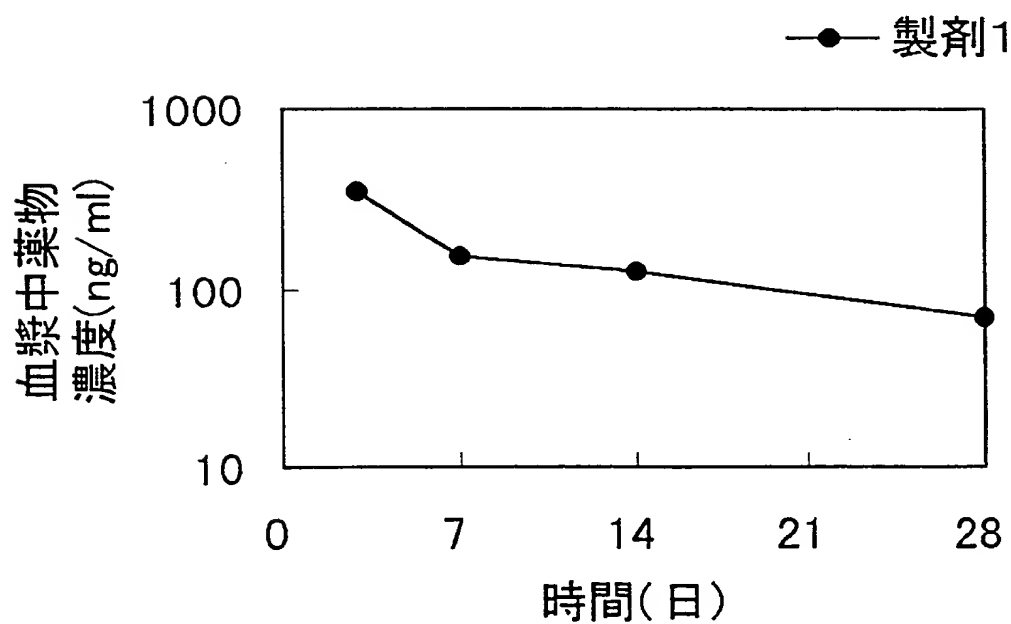


4/12

第4図



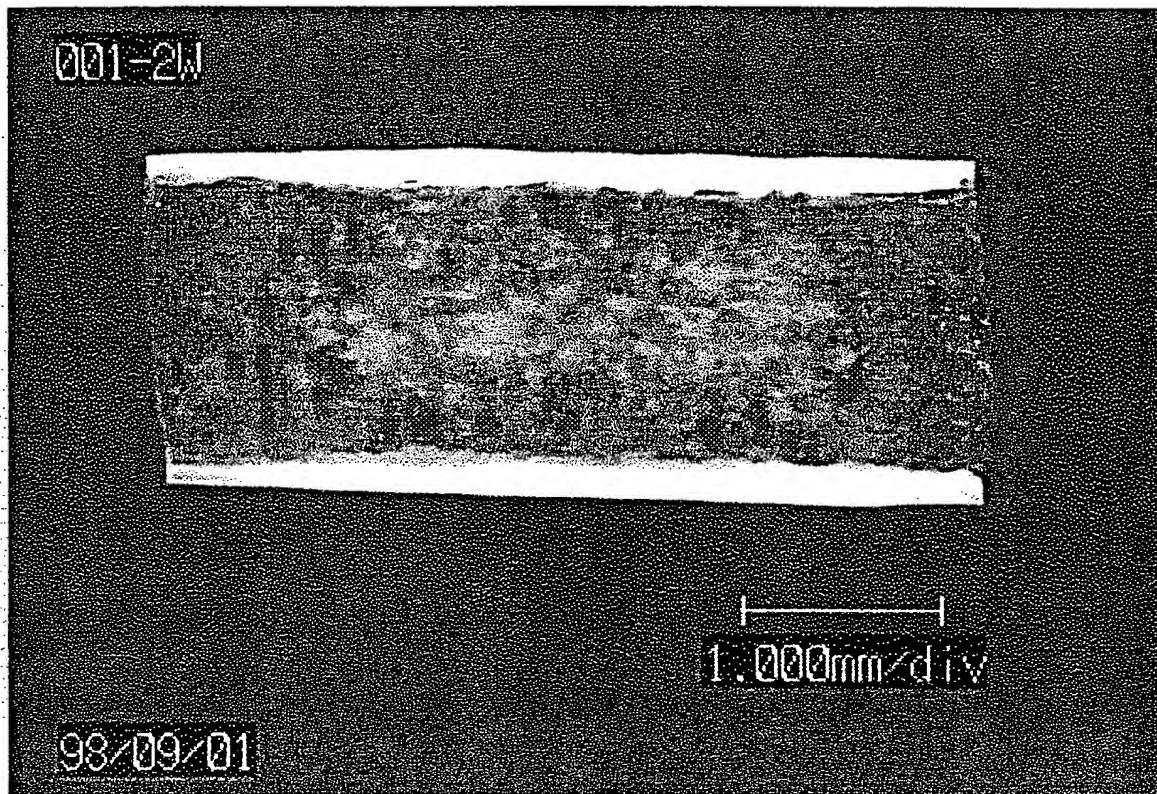
第5図





5/12

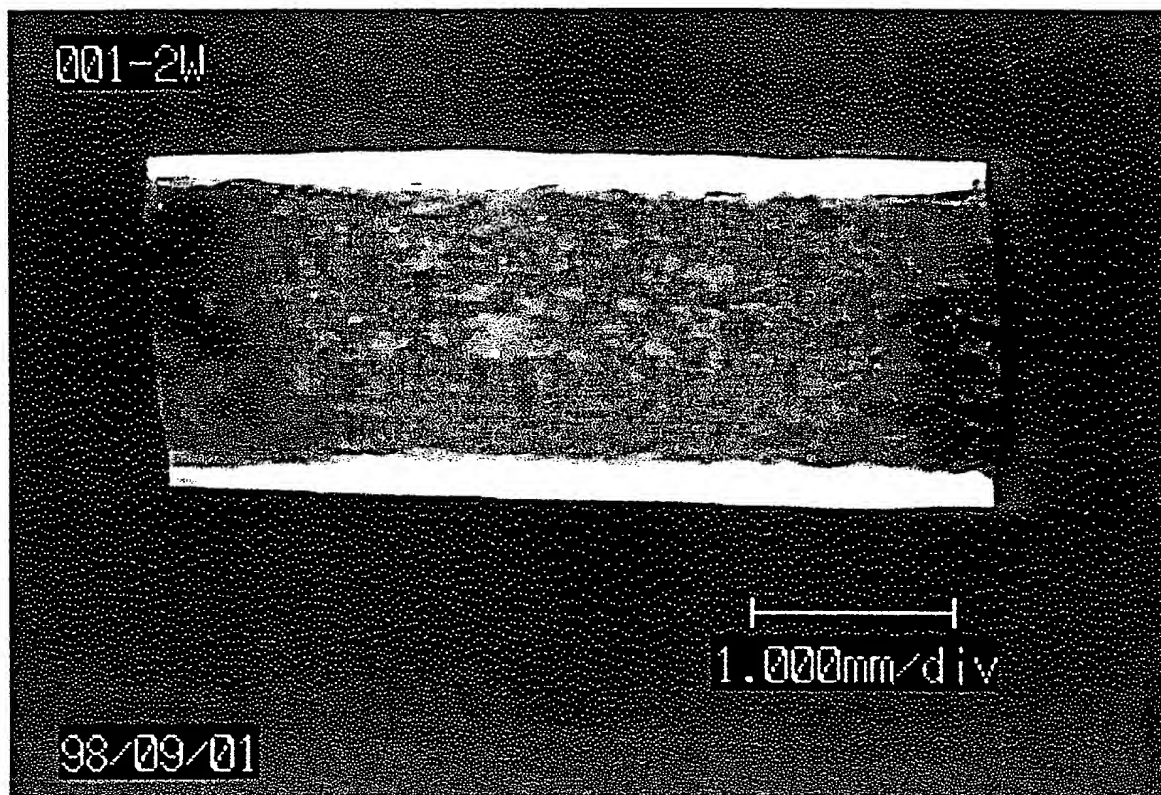
第6図





6/12

第7図

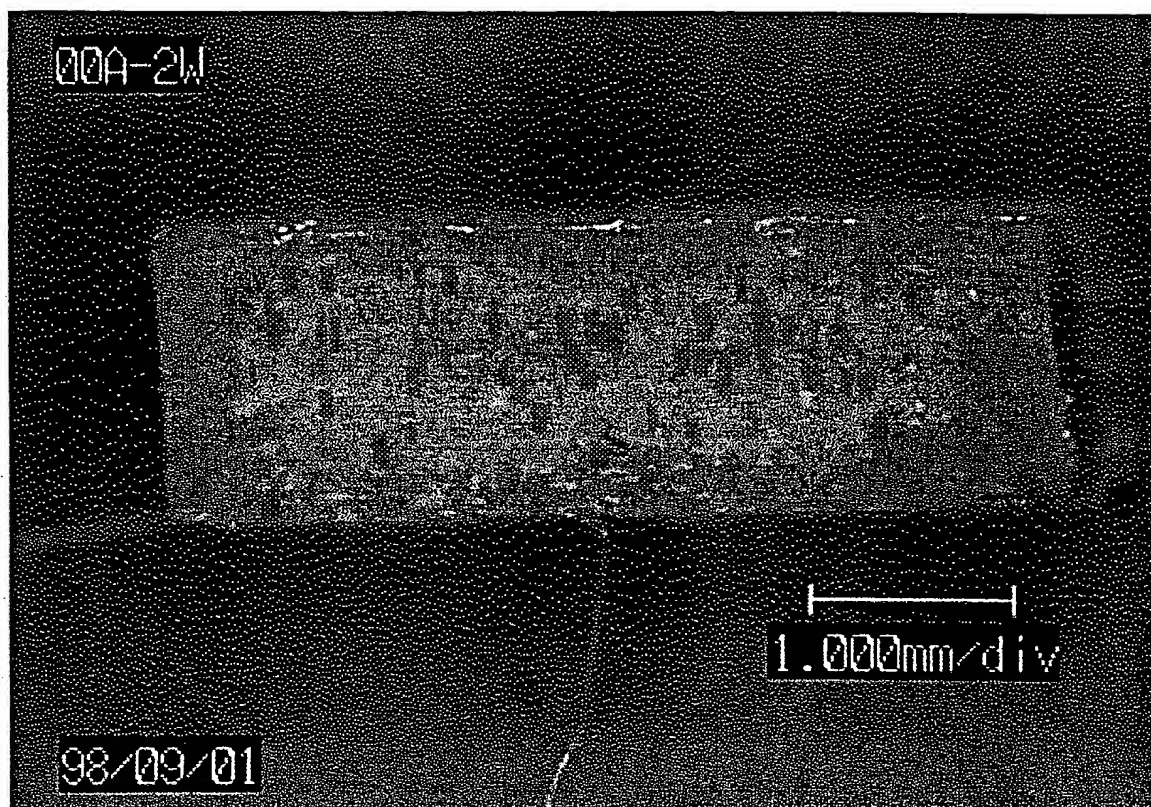






7/12

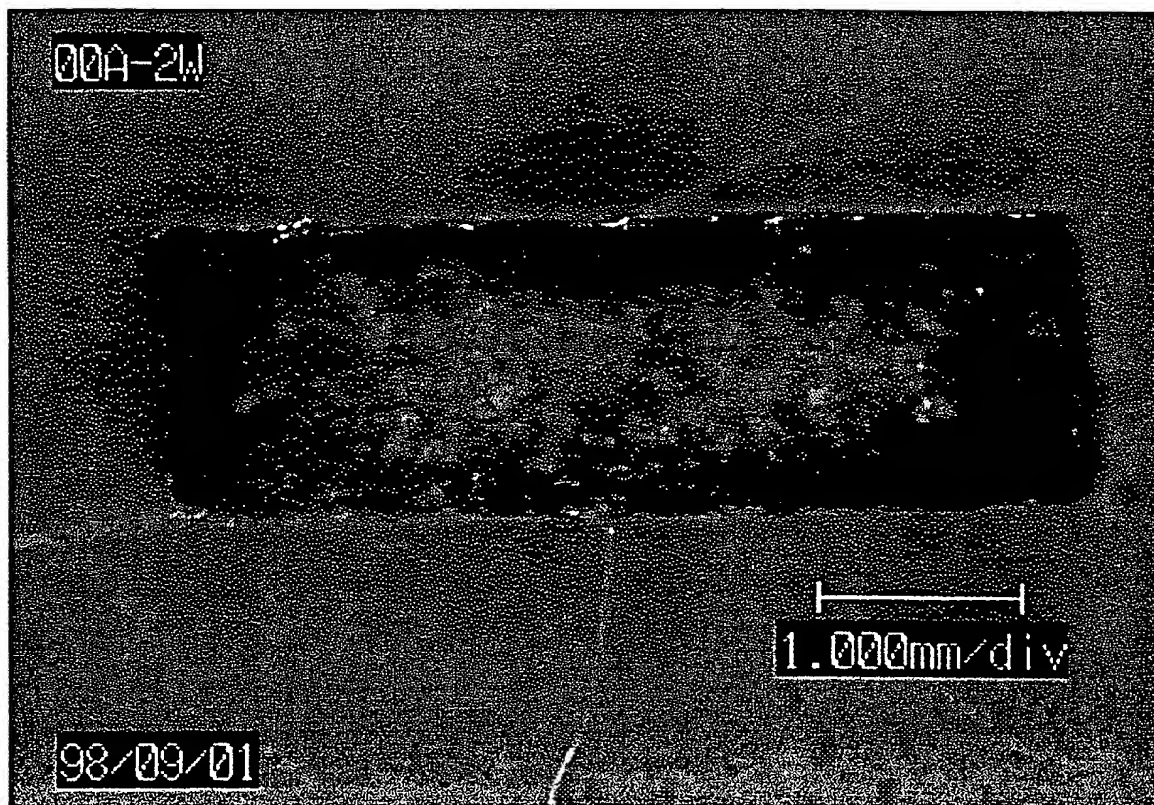
第8図





8/12

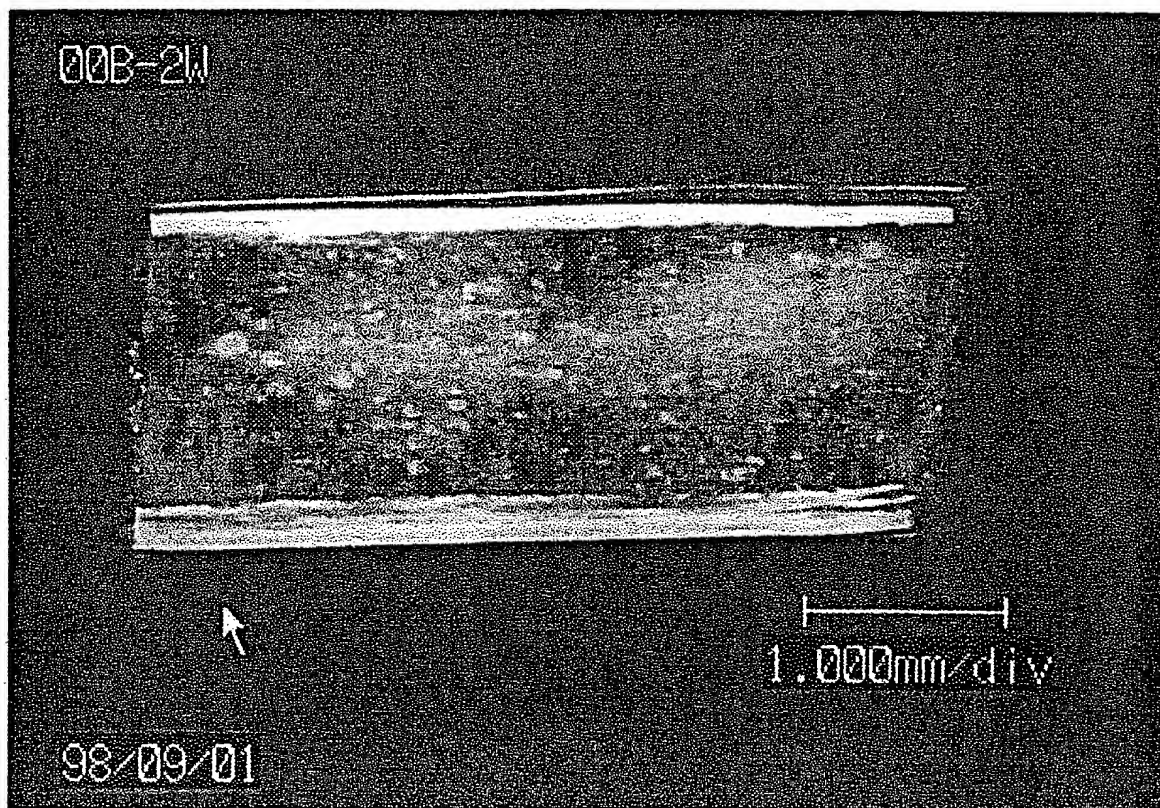
第9図





9/12

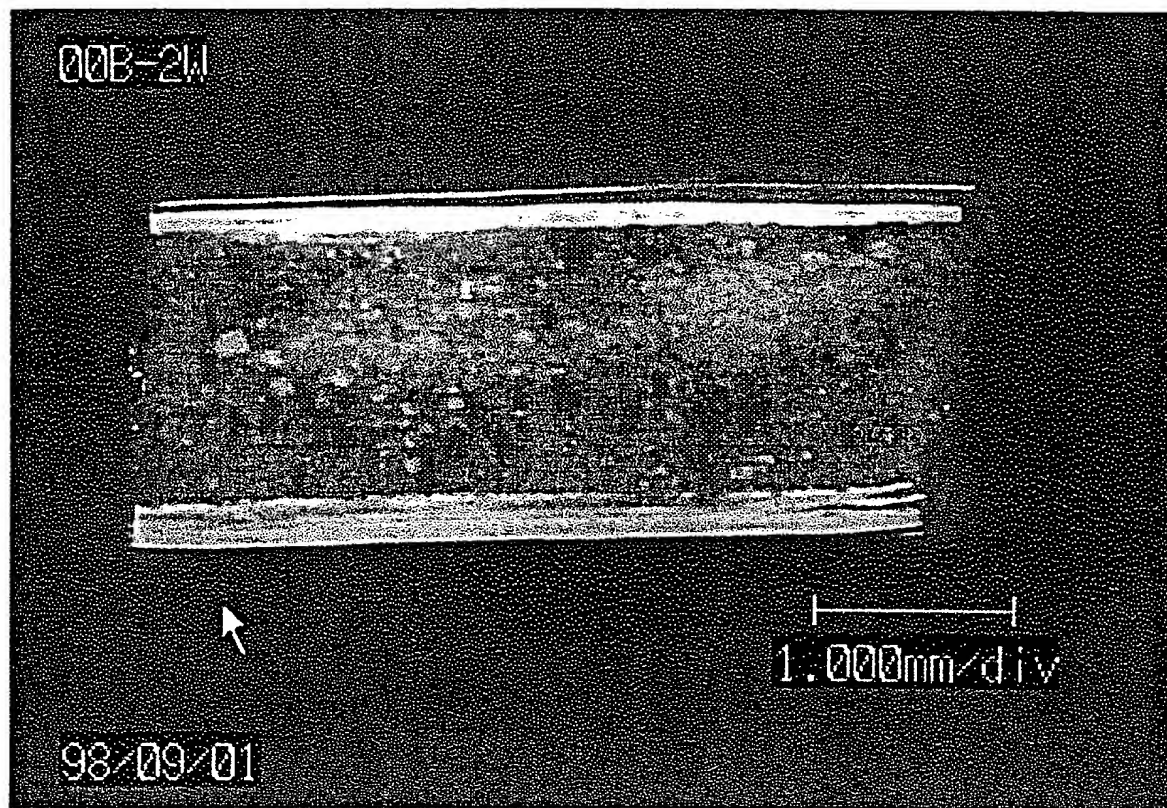
第10図





10/12

第 1 1 図

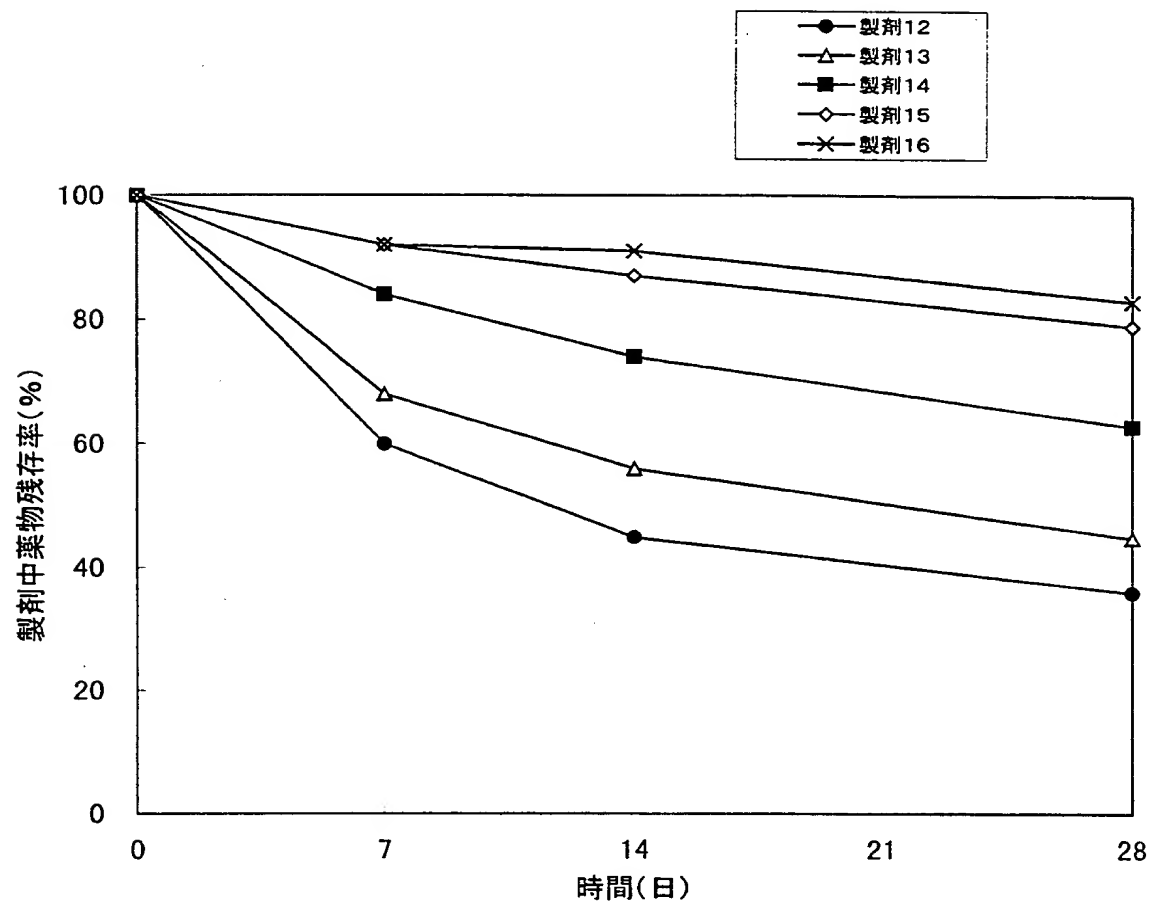






11/12

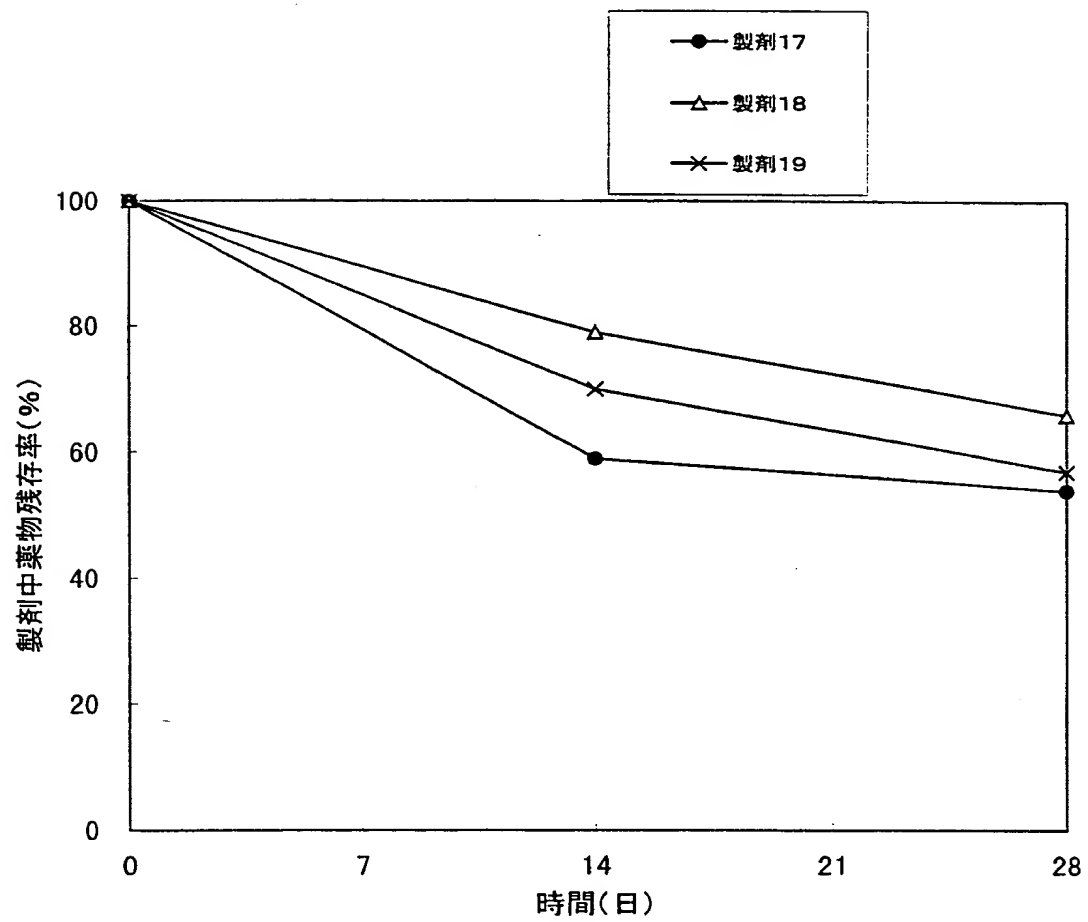
第12図





12/12

第13図





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04809

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K9/26, A61K47/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K9/26, A61K47/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 7-330581, A (Mitsui Toatsu Chemicals Inc.),	1, 3, 5-7, 11
Y	19 December, 1995 (19.12.95) (Family: none)	2
A		4, 8-10
Y	JP, 63-239212, A (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED), 05 October, 1988 (05.10.88), Figs. 1 to 3 & EP, 230654, A & US, 5011692, A	2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
02 December, 1999 (02.12.99)

Date of mailing of the international search report  
14 December, 1999 (14.12.99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/04809

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>6</sup> A61K9/26, A61K47/30		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>6</sup> A61K9/26, A61K47/30		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 7-330581, A (三井東圧化学株式会社) 19. 12月. 1995 (19. 12. 95) (ファミリーなし)	1, 3, 5-7 11
Y		2
A		4, 8-10
Y	J P, 63-239212, A (住友製薬株式会社) 5. 10月. 1988 (05. 10. 88) 第1図-3図 & E P, 230654, A & U S, 5011692, A	2
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 02. 12. 99	国際調査報告の発送日 14.12.99	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 吉住 和之 電話番号 03-3581-1101 内線 3491	4 P 9840 印 送

